Hormones Stéroïdes

A. Introduction

Les stéroïdes de l'organisme sont nombreux et comprennent des molécules variées comme le **cholestérol**, la **vitamine D**, les **sels biliaires** et les **hormones stéroïdes**.

Les hormones stéroïdes de l'organisme humain sont représentées par : les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes, les androgènes, les œstrogènes et les progestérones.

Les stéroïdes sont des molécules lipidiques possédant une structure chimique de base à 17 atomes de carbones disposés en quatre anneaux, appelée noyau stérane ou noyau cyclopentanoperhydrophénantrène.

Toutes les hormones stéroïdes ont en commun 3 caractéristiques principales :

1- Même **filiation métabolique** issue du **cholestérol**, elles sont structuralement apparentées.
2- Ce sont de **puissants messagers** (libérées en petites quantités) qui régulent de nombreuses et essentielles **fonctions physiologiques**.
3- Possèdent des **récepteurs nucléaires** jouant le rôle de **facteurs de transcription**.

Bien que les stéroïdes aient la même structure de base, leur rôle dans l'organisme est totalement différent.

B. La chimie des hormones stéroïdes

1. Structure du noyau de base :

Le noyau stérane est formé par l'adjonction de **3 cycles à 6C** (A, B, C) appelés le **noyau phénanthrène** et **d'un cycle à 5C** (D). Il possède 6 carbones asymétriques (5, 10, 8, 9, 13 et 14).

2. Nomenclature :

La nomenclature des stéroïdes dérive du carbure correspondant, selon des règles systématiques convenues par l'union internationale de chimie pure et appliquée (UIPAC) :

1- Si ce carbure comporte une **double liaison** on indique avant le nom du carbure sa position en transformant la désinence **ane** en **ène** : (Stérane ➔ Stérène).
2- On indique ensuite les fonctions oxygénées en mentionnant les numéros de carbones qui les portent, dans l'ordre de numéros croissants :
   - Si le carbure comporte une **fonction hydroxyle** (OH), il est indiqué dans le nom par le préfixe **hydroxy** ou suffixe **Ol** : (Stérane ➔ Stérol).
   - Si le carbure comporte une **fonction cétone** (c=o), elle est indiquée dans le nom par le préfixe **oxo** ou le suffixe **one** : (Stérane ➔ Stérone).

3. Classification : (Ne figure pas sur le polycopié)

Classe	Noyau de base	Nombre de carbones	Hormones actives
Œstrogènes	Estrane	C18	Œstradiol
Androgènes	Androstane	C19	Testostérone
Progestérones	Prégnane	C21	Progestérone
Glucocorticoïdes	Prégnane	C21	Cortisol
Minéralocorticoïdes	Prégnane	C21	Aldostérone
Vitamine D	Cholestane	C27	1.25 dihydroxycalciférol

Les hormones stéroïdes dérivent toutes du noyau stérane après :

- Fixation de radicaux oxygénés.
- Fixation de chaines latérales ; et désaturation.

a. Hormones dérivées du noyau Estrane :

Fonctions nécessaires à l'activité des œstrogènes :

- Le noyau aromatique (benzène)
- La fonction hydroxyle (OH) en C3

Ils comportent un groupement méthyl en C13.
Il existe trois types : E1 (L'œstrone), E2 (L'œstradiol) et E3 (L'œstriol)

b. Hormones dérivées du noyau Androstane :

Fonctions nécessaires à l'activité des androgènes :

- Le noyau stéroïde est essentiel pour l'activité.
- La fonction cétone (C=O) en C3.
- La double liaison en C4-C5.

Ils comportent un groupement méthyl en C13 et C10 (les C18 et 19).
Il existe trois types : La testostérone, l'androstène-dione et la DHEA.
La DHEA est considérée comme l'hormone active.

> ***Remarque :***
> *DHEA est la seule qui comporte une double liaison en C5-C6.*
> *Sulfate de DHEA = une forme de stockage de la DHEA.*

c. Hormones dérivées du noyau Prégnane :

A partir de là chaque carbone ajouté au-delà du C19 sera mis sur le C17 pour ne pas avoir l'encombrement stérique.

Il existe cinq types : Le cortisol, la cortisone, l'aldostérone, la progestérone et le cholestérol.

C. Stéroïdogenèse

On a 03 grands groupes d'hormones stéroïdes :

1- Hormones sexuelles de nature stéroïde : Androgènes, Estrogènes, et Progestérone.
2- Glucocorticoïdes
3- Minéralocorticoïdes

Les principaux sites de production sont : le testicule, l'ovaire, la corticosurrénale (d'origine mésodermique) ainsi que le cerveau.

1. Origine du cholestérol :

Le cholestérol est l'association de l'alcool et de l'acide gras, c'est le point de départ de la biosynthèse de toutes les hormones stéroïdiennes, de la vitamine D3, et de son métabolite α 1, 25 (OH) 2 D3, ainsi que les acides biliaires.

Le taux de cholestérol total du corps est déterminé par un jeu complexe du cholestérol disponible sur le plan alimentaire, la synthèse de novo du cholestérol et l'excrétion du cholestérol et des sels biliaires.

- Cholestérol hépatique : transporté par les LDL et HDL (95% du cholestérol utilisé dans la stéroïdogenèse)
- Stock intracellulaire de cholestérol : les gouttelettes lipidiques ou adipocytes (5% du cholestérol utilisé dans la stéroïdogenèse), ce cholestérol est estérifié il subit l'action de l'hormone sensitive lipase (HSL) cytosolique pour donner du cholestérol libre.
- Synthèse de novo : au niveau des tissus stéroïdogènes (<1%, négligeable).
- Cholestérol membranaire.

2. Biosynthèse de la Prégnénolone (étape commune) :

C'est la première réaction de la stéroïdogenèse, elle est mitochondriale, le cholestérol doit donc y être transporté.

Etape limitante et irréversible, siège de régulation de la stéroïdogenèse. Elle est catalysée par un complexe enzymatique : cholestérol desmolase (qui est greffée à la paroi interne de la mitochondrie).

Enzyme : CYP450 scc (CYP11A1), possède 03 activités enzymatiques : 20 hydroxylase, 22 hydroxylase, et 20-22 desmolase.
Localisation tissulaire : cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de Leydig des testicules, les cellules gliales (cerveau).
Localisation cellulaire : membrane mitochondriale interne
Cette réaction a lieu en 2 étapes : deux hydroxylations en C20 et C22 suivies du clivage de la chaine latérale entre C20 et C22.

3. Adressage du cholestérol (étape commune) :

Se fait par deux voies : vésiculaire et non vésiculaire.

- **La voie non vésiculaire :**

Fait intervenir des transporteurs appelés Lipids Binding Protéines dont la plus importante est la Sterol Carrier Protéine 2 (SCP2).
Le cholestérol libre présent dans le cytosol (issue de l'action de la HSL sur les esters de cholestérol contenue dans les gouttelettes lipidique) est acheminé grâce au SCP2 à la membrane mitochondriale externe.

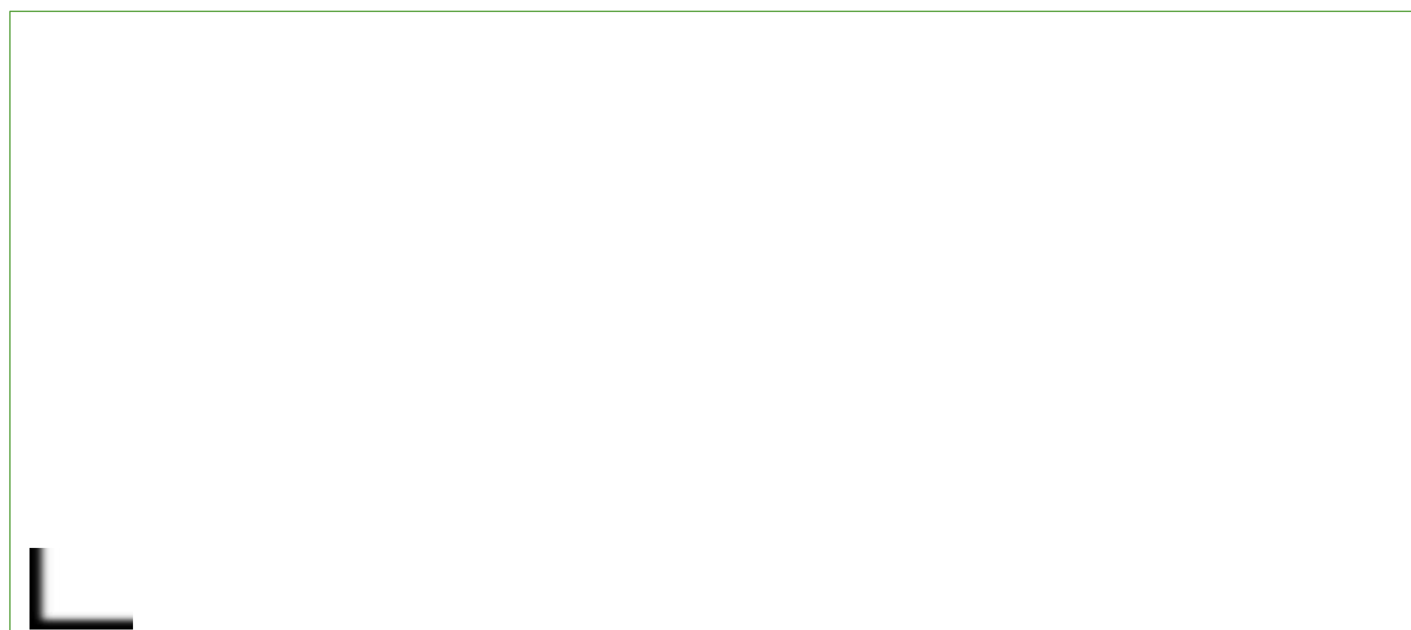
- **La voie vésiculaire :**

Fait intervenir les endosomes, les lysosomes, et le réticulum endoplasmique (RE).
Réticulum endoplasmique : le cholestérol synthétisé à ce niveau migre vers l'appareil de golgi où il sera transféré à la mitochondrie grâce à une protéine d'adressage la PAP7, ce cholestérol peut aussi diffuser passivement du RE vers la mitochondrie.
Endosomes et lysosomes : les LDL se lient au LDL récepteur et sont internalisés, le contenue des LDL dont le cholestérol passe dans le système endosomal.
Le MLN-64 (protéine à domaine START) permet le transfert du cholestérol à partir des endosomes tardifs/lysosomes vers la membrane mitochondriale externe.

- Transfert du cholestérol vers la membrane mitochondriale interne :

Ce transfert fait intervenir :

- 2 protéines de la matrice mitochondriale externe : TSPO une translocase (anciennement appelé peripheral benzodiazépine receptor) et la voltage-dependent anion channel (VDAC)
- Une protéine de la matrice mitochondriale interne : adenine nucleotide transporter (ANT)

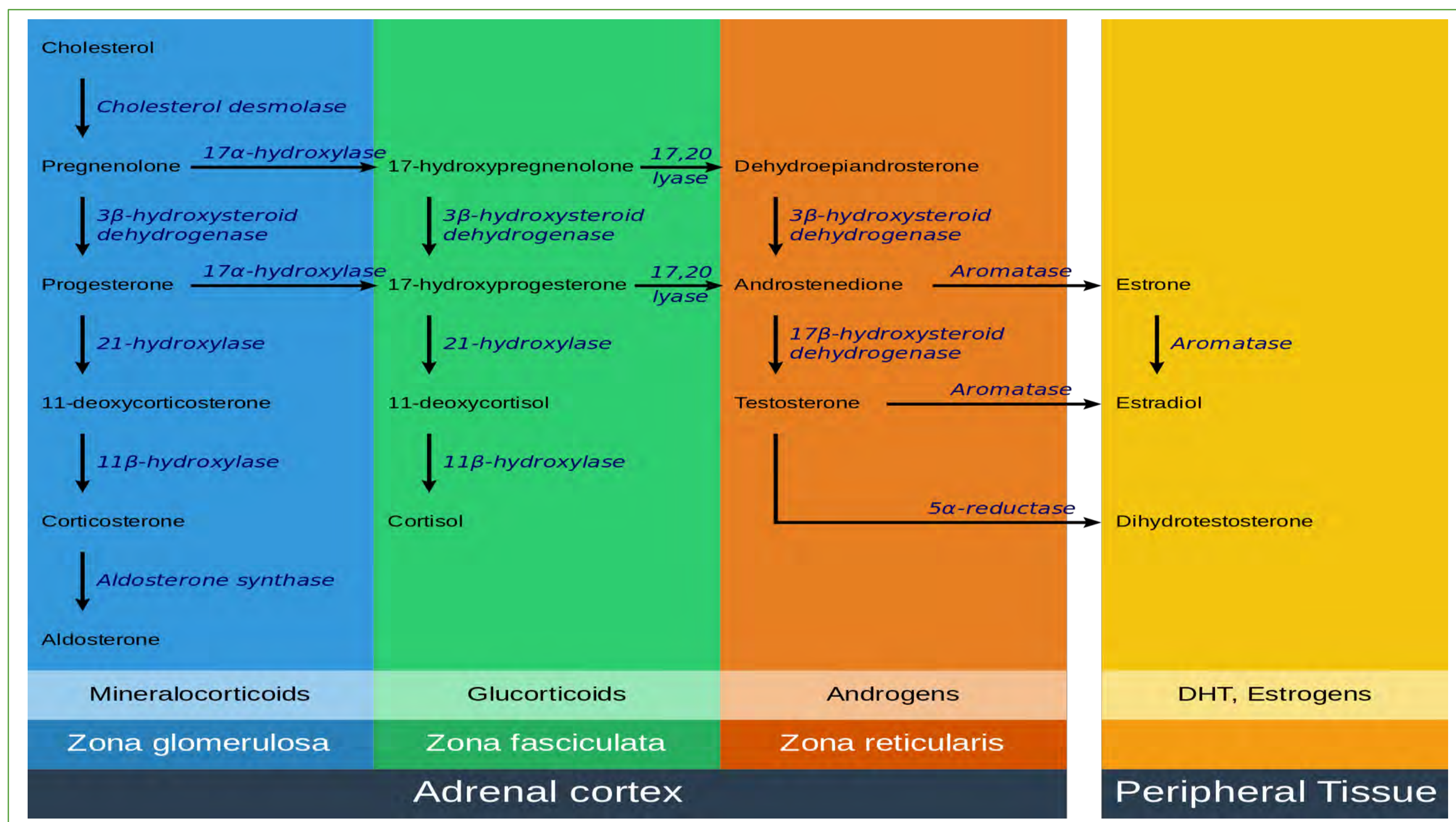


La Prégnénolone obtenue subira par la suite 3 types de réactions :

- **Réaction d'isomérisation** de la double liaison qui passe de C5-C6 à C4-C5 catalysée par Δ 4-5 Isomérase.
- **Réactions d'hydroxylation** catalysées par des hydroxylases en présence d'O_2 et de NADPH, H+.
- **Réactions de coupure** de liaison carbone-carbone catalysées par des lyases.

4. Biosynthèse des minéralocorticoïdes :

Les minéralocorticoïdes sont synthétisés essentiellement dans la zone glomérulée du cortex des glandes surrénales.



La synthèse des minéralocorticoïdes se fait grâce à 05 réactions, 02 au niveau du réticulum endoplasmique lisse et 03 au niveau de la mitochondrie.
La distribution cellulaire particulière des enzymes compartimente la synthèse des minéralocorticoïdes.

Réactions	Produit	Enzymes	Localisation tissulaire	Localisation cellulaire
01- Synthèse de Prégnénolone : 2 hydroxylations + clivage.	Cholestérole ➔ Prégnénolone. **(Les précurseurs)**	CYP 450 scc.	Cortex surrénalien, thèque interne, C de Leydig, C gliales « SNC ».	Membrane mitochondriale interne.
02 - Déshydrogénation du OH en C3 ce qui donne le groupement Cétone. - Isomérisation de la double liaison delta 5 en delta 4.	Prégnénolone ➔ Progestérone.	3 β HSD (hydroxy stéroïde déshydrogénase).	Existence de 2 isoformes : - Type 1 : peau, placenta, glande mammaire, cerveau (cellules gliales). - Type 2 : cortex surrénalien, thèque interne et C de Leydig.	REL.
03- Hydroxylation en C21.	Progestérone ➔ Désoxycorticostérone.	21 Hydroxylase.	Zone glomérulaire et fasciculée.	REL.
04- Hydroxylation en C11.	Desoxycorticostérone ➔ Corticostérone.	11β-Hydroxylase	Zone glomérulaire et fasciculée.	Mitochondrie.
05- Hydroxylation en C18. - Oxydation d'OH en C18 en CHO.	Corticostérone ➔ Aldostérone.	18 Hydroxylase ou Aldostérone synthase.	Zone glomérulaire uniquement.	Mitochondrie.

5. Biosynthèse des glucocorticoïdes :

Il existe trois types de glucocorticoïdes : Le cortisol principalement (95% de l'activité glucocorticoïde), le Cortisone (5% de l'activité glucocorticoïde) et le désoxycortisol (<1% de l'activité glucocorticoïde).
Les glucocorticoïdes sont synthétisés principalement dans la zone fasciculée du cortex des glandes surrénales.
La synthèse se fait grâce à 05 réactions, 03 au niveau du REL et 02 mitochondriales.
La distribution cellulaire particulière des enzymes compartimente la synthèse des glucocorticoïdes.
Il existe 02 voies permettant cette synthèse qui ne diffèrent qu'au niveau de la réaction 2.

1ère Voie : (Not found on polycop)

Réactions	Produits	Enzymes	Localisation tissulaire	Localisation cellulaire
01- Synthèse de Prégnénolone : 2 hydroxylations + clivage.	Cholestérol ➔ Prégnénolone.	CYP 450 scc.	Cortex surrénalien, thèque interne, C de Leydig, C gliales « SNC ».	Membrane mitochondriale interne.
02- Hydroxylation.	Prégnénolone ➔ 17 α Hydroxy Prégnénolone.	CYP 450 C17α.	Mêmes que la précédente.	REL.
03- Déshydrogénation du OH en C3 ce qui donne le groupement Cétone. - Isomérisation de la double liaison delta 5 en delta 4.	17 α HydroxyPrégnénolone ➔ 17 α HydroxyProgestérone	3β HSD.	3βHSD 1 : peau, placenta, glande mammaire, C gliales 3βHSD 2 : cortex surrénalien, thèque interne, C Leydig.	REL.
04- Hydroxylation en C21.	17 α HydroxyProgestérone ➔ 11-desoxycortisol.	21 Hydroxylase.	Zone glomérulaire et fasciculée.	REL.
05- Hydroxylation en C11.	11-desoxycortisol ➔ cortisol.	11 β hydroxylase.	Zone glomérulaire et fasciculée.	Mitochondrie.

2ème Voie :

Réactions	Produits	Enzymes	Localisation tissulaire	Localisation cellulaire
01- Synthèse de Prégnénolone : 2 hydroxylations + clivage.	Cholestérol ➔ Prégnénolone.	CYP 450 scc.	Cortex surrénalien, thèque interne, C de Leydig, C gliales « SNC ».	Membrane mitochondriale interne.
02-Déshydrogénation du OH en C3 ce qui donne la fonction cétone. - Isomérisation de la double liaison delta 5 en delta 4	Prégnénolone ➔ Progestérone.	3β HSD.	3βHSD 1 : peau, placenta, glande mammaire, C gliales 3βHSD 2 : cortex surrénalien, thèque interne, C Leydig.	REL.
03- Hydroxylation	Progestérone ➔ 17 α HydroxyProgestérone	CYP 450 C 17α.	Cortex surrénalien, thèque interne, C de Leydig, C gliales, « SNC ».	REL.
04- Hydroxylation en C21.	17 α HydroxyProgestérone ➔ 11-desoxycortisol.	21 Hydroxylase.	Zone glomérulaire et fasciculée.	REL.
05- Hydroxylation en C11.	11-desoxycortisol ➔ cortisol.	11 β hydroxylase.	Zone glomérulaire et fasciculée.	Mitochondrie.

6. Biosynthèse des hormones sexuelles de nature stéroïde :

- On y retrouve :

- Androgènes C19 : Dehydroepiandrosterone, Dehydroepiandrosterone-sulfate, Androstenedione, Androstenediol, Testostérone, Dihydrotestosterone.
- Estrogènes C18 (estrone, estrone sulfate, estradiol, estriol).
- Progestérone C21.

- Lieux de synthèse :
Gonades :

- Ovaire (les cellules de la thèque interne, les cellules de la granulosa).
- Testicule (les cellules Leydig, les cellules de Sertoli).

Zone réticulé de la corticosurrénale : pour les 2 sexes.
Placenta.

1- Androgènes surrénaliens :

Les androgènes surrénaliens sont synthétisés essentiellement dans la zone réticulée du cortex des glandes surrénales.

Réactions	**Produits**	**Enzymes**	**Localisation tissulaire**	**Localisation cellulaire**
01- Hydroxylation en C17.	Prégnénolone ➔ 17 α Hydroxy-Prégnénolone.	CYP 450 C17 α.	Cortex surrénalien, thèque interne, C de Leydig, C gliales « SNC ».	REL.
02- Coupure entre C17 et C20 ce qui donne une fonction cétone en C17.	17 α Hydroxy-Prégnénolone ➔dehydroépiandrostérone.	17-20 lyase.	Mêmes que la précédente.	REL.
03- Déshydrogénation du OH en C3 ce qui donne la fonction cétone. - Isomérisation de la double liaison delta 5 en delta 4.	DHEA ➔ Δ4 Androstènedione.	3β HSD.	3βHSD 1 : peau, placenta, glande mammaire, C gliales 3βHSD 2 : cortex surrénalien, thèque interne, C Leydig.	REL.
04- Hydroxylation et déshydrogénation en C17 ce qui donne une fonction alcool.	Δ4 Androstènedione ➔ Testostérone.	17 β HSD.	Cortex surrénalien, thèque interne, C de Leydig, C gliales «SNC».	REL.

La plus grande partie de la DHEA est sulfaté au niveau du OH (C3), moitié dans la corticosurrénale, moitié dans le foie.
Le sulfate de DHEA, hydrosoluble est la forme circulante prépondérante (forme inactive).

2- Androgènes testiculaires :

Les androgènes testiculaires sont synthétisés essentiellement dans les cellules de Leydig du tissu interstitiel.

Réactions	Produits	Enzymes	Localisation tissulaire	Localisation cellulaire
01- Déshydrogénation du OH en C3 ce qui donne la fonction cétone. - Isomérisation de la double liaison delta 5 en delta 4.	Prégnénolone → Progestérone.	3β HSD.	3βHSD 1 : peau, placenta, glande mammaire, C gliales 3βHSD 2 : cortex surrénalien, thèque interne, C Leydig.	REL.
02- Hydroxylation en C17.	Progestérone →17 α Hydroxy-Progestérone.	CYP 450 C17 α.	Cortex surrénalien, thèque interne, C de Leydig, C gliales «SNC».	REL.
03- Coupure entre C17 et C20 ce qui donne une fonction cétone en C17.	17 α Hydroxy-Progestérone →Δ4 Androstènedione.	17-20 Lyase.	Mêmes que la précédente.	REL.
04- Hydroxylation et déshydrogénation en C17 ce qui donne une fonction alcool.	Δ4 Androstènedione →Testostérone.	17 β HSD.	Mêmes que la précédente.	REL.

La testostérone est une pro hormone convertie en un androgène plus puissant, la dihydrotestosterone en enlevant la double liaison entre C4 et C5 (catalysée par 5 α réductase) cette enzyme est présente au niveau du testicule (activation des androgènes testiculaires) et du foie (activations des androgènes surrénaliens).

3- Biosynthèse des œstrogènes :

Les œstrogènes sont synthétisés :

- Chez la femme : dans les ovaires (cellules de la granulosa, corps jaune et le placenta après le 3eme mois).
- Chez l'homme, dans les testicules (cellules de Leydig).

Il existe 2 voies :

- 1ère voie :

Se fait par les mêmes réactions de synthèse de testostérone. Ensuite une réaction :

05- Coupure entre C10 et C19. Aromatisation et déshydrogénation du premier cycle.	Testostérone →Œstradiol (E2).	10-19 Lyase + Aromatase.	Granulosa.	REL.

- 2ème voie :

Se fait par les mêmes réactions de synthèse de Δ4 Androstènedione. Ensuite 2 réactions :

04- Coupure entre C10 et C19. Aromatisation avec déshydrogénation du premier cycle.	Δ4 Androstènedione → Œstrone (E1).	10-19 Lyase + Aromatase	Granulosa.	REL.
05- Hydroxylation en C17.	Œstrone → Œstradiol.	17 β HSD	Granulosa.	REL.

- La synthèse ovarienne des œstrogènes se distribue entre 2 types cellulaires du follicule : La thèque interne (synthèse de testostérone) et la Granulosa (où il y a la C 10-19 Lyase et aromatase).
- Au cours de la grossesse, le placenta est la source principale d'œstrogènes, leur origine ovarienne étant négligeable : Le DHEA qui provient de la cortico surrénale de la mère donne du 17 Béta œstradiol qui produit de l'œstriol (E3).

4- Biosynthèse du Progestérone :

La progestérone est synthétisée chez la femme essentiellement dans les ovaires (corps jaune) et dans le placenta

01- Déshydrogénation du OH en C3 ce qui donne la fonction cétone. - Isomérisation de la double liaison delta 5 en delta 4.	Prégnénolone ➔ Progestérone.	3β HSD.	Corps jaune et Placenta.	REL.

D. Transport des hormones stéroïdes

1. Le concept du transport des hormones stéroïdes :

Les stéroïdes sont de nature non protéique (hydrophobe), donc ils doivent être transportés par des transporteurs (spécifiques ou non spécifiques) de nature protéique afin de les rendre hydrosolubles.

Toutes les hormones stéroïdiennes, **sauf une**, possèdent leur protéine plasmatique de transport apparentée ; à l'exception de l'aldostérone, qui est censé circuler comme stéroïde libre dans le compartiment plasmatique.

Protéines plasmatiques	Code	Hormones transportés
Corticostéroïde Binding Globuline (Transcortine).	CBG	Glucocorticoïde, progestérone.
Sexe Hormone Binding Globuline	SHBG	Testostérone, œstradiol.

> ***Remarque :***
> *Les hormones sous forme libre sont actives.*

Hormones	Albumine	Protéine Vectrice Spécifique
Aldostérone	20%	Non
Cortisol	15%	CBG (75%)
Testostérone	20%	SHGB (78%)
Œstrogènes	60%	SHBG (38%)
Progestérone	20%	CBG (80%)

La (CBG) est spécifique surtout de la progestérone mais transporte aussi l'aldostérone et le cortisol.

La Sexe Hormone Binding Globulin (SHBG ou SBP) lie fortement (par ordre décroissant d'affinité) :

- Dihydrotestostérone.
- Testostérone.
- Estradiol.

E. Catabolisme des hormones stéroïdes

Toutes les hormones stéroïdes subissent au niveau du foie un catabolisme important.
Il s'agit de réactions :

- Oxydo-réduction (désactivation)
- Sulfo et/ou de glucuro-conjugaison (ajouter du OH pour les rendre solubles)

Permettent à ces molécules, initialement insolubles dans l'eau, de devenir hydrophiles et par conséquent de pouvoir être éliminées dans les urines.

Les urines sont la voie d'excrétion principale de toutes les hormones stéroïdes.
Le dosage d'une hormone dans les urines de 24h, présente l'avantage de mesurer la production de cette hormone au cours de l'ensemble du nycthémère.

2. Catabolisme de l'aldostérone :

L'excrétion des métabolites est presqu'exclusivement urinaire avec :

- Aldostérone libre (1%).
- Tétrahydroaldostérone qui est ensuite conjuguée.

3. Catabolisme du cortisol :

Dans le foie, le cortisol est transformé par une 11β déshydrogénase en cortisone d'activité biologique pratiquement égale à celle du cortisol et cette réaction est réversible.
Le cortisol et cortisone subissent ensuite les mêmes hydrogénations pour avoir des dérivés tétra et hexa hydrogénés hydrosolubles. (Pas de conjugaison)

1% de la cortisone et du cortisol est excrétée sous forme intacte dite libre = cortisol libre urinaire (CLU).

- Il reflète la fraction du cortisol plasmatique non liée aux protéines (Fraction active).
- Bonne corrélation avec la production du cortisol.

Paramètre spécifique et sensible pour le diagnostic de l'hypercorticisme.

4. Catabolisme des androgènes surrénaliens :

L'androgène surrénalien Δ4 Androstènedione est catabolisé en ses dérivés tétra hydrogénés possibles, qui sont ensuite conjugués.
La DHEA est transformée en Δ4 Androstènedione
La testostérone est catabolisée en Δ4 Androstènedione ou est convertie en son dérivé dihydrogène, la Dihydrotestostérone (au niveau hépatique), cette dernière étant ensuite réduite en dérivé tétra hydrogéné qui est ensuite conjugué.

5. Catabolisme des œstrogènes et progestérone :

L'Œstradiol peut être réduit en œstriol. Œstrone, œstradiol et œstriol sont sulfo- ou glucuronoconjugués.
La progestérone et la 17 α hydroxy progestérone sont catabolisées en leurs dérivés tétra hydrogénés et hexa hydrogénés, ultérieurement conjugués.

F. Régulation et action des hormones stéroïdes

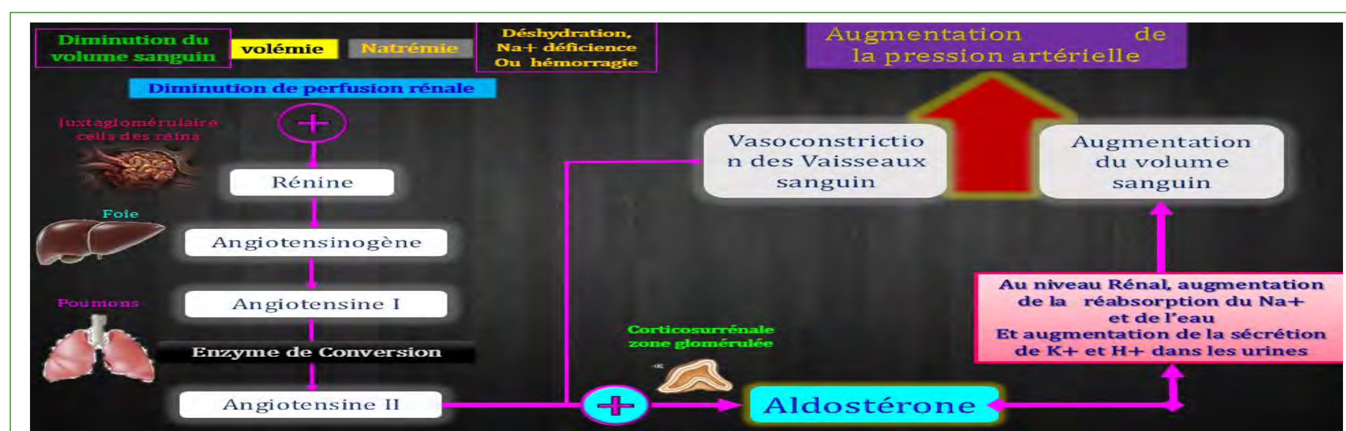
1. Les minéralocorticoïdes :

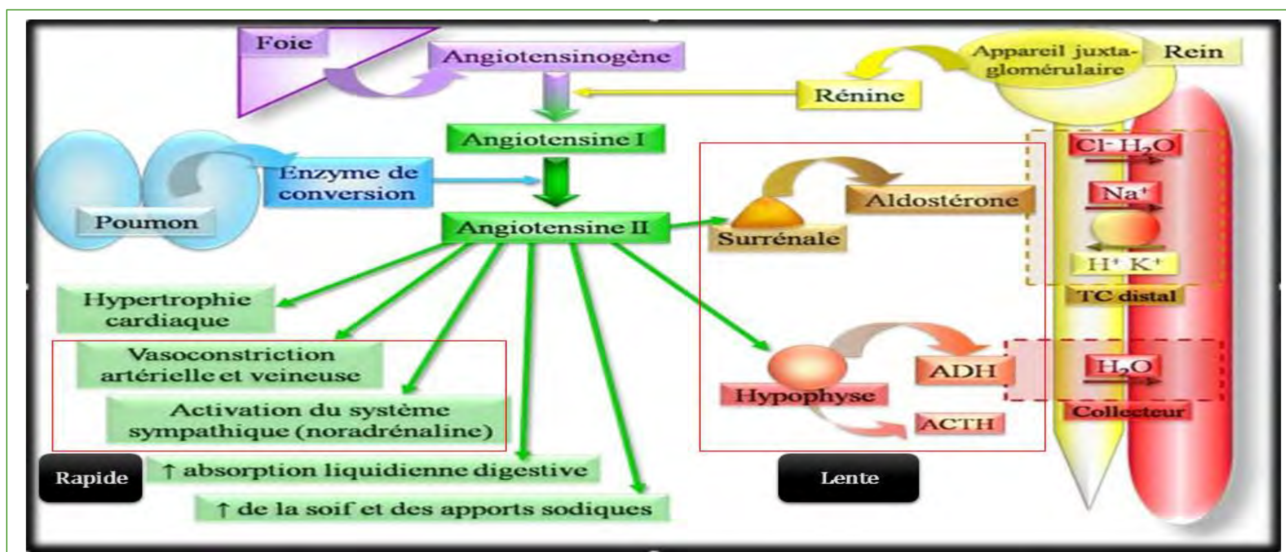
- Rôle de l'aldostérone :

- Régulation du bilan de sodium (et de l'eau qui l'accompagne passivement) au niveau du tube contourné distal du néphron côté cortical (la partie au niveau du cortex) ➔ maintien du capital hydrosodé.
- Régulation de la tension artérielle avec 02 facteurs : l'ADH et l'ANF.

- La synthèse de l'aldostérone :

La synthèse de l'aldostérone est sous le contrôle du potassium (hyperkaliémie) et surtout du système rénine-angiotensine.
La rénine est une enzyme protéolytique rénale, synthétisée et secrétée par l'appareil juxtaglomérulaire du néphron en réponse à une : Hypovolémie, la stimulation des fibres nerveuses sympathiques, hyponatrémie.



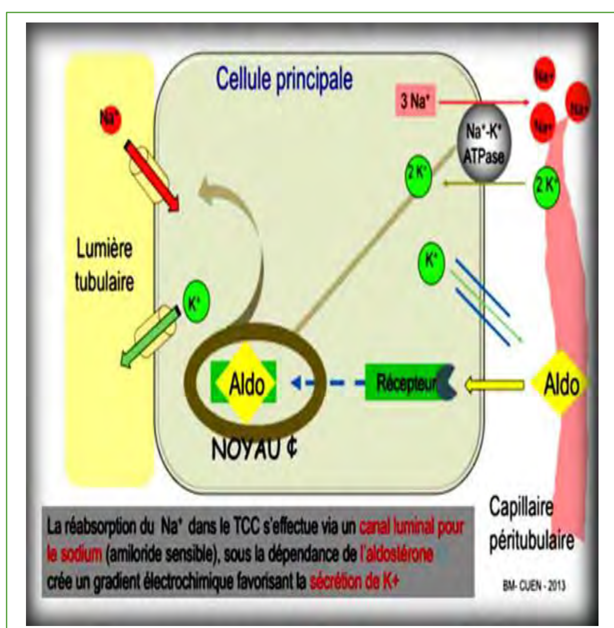


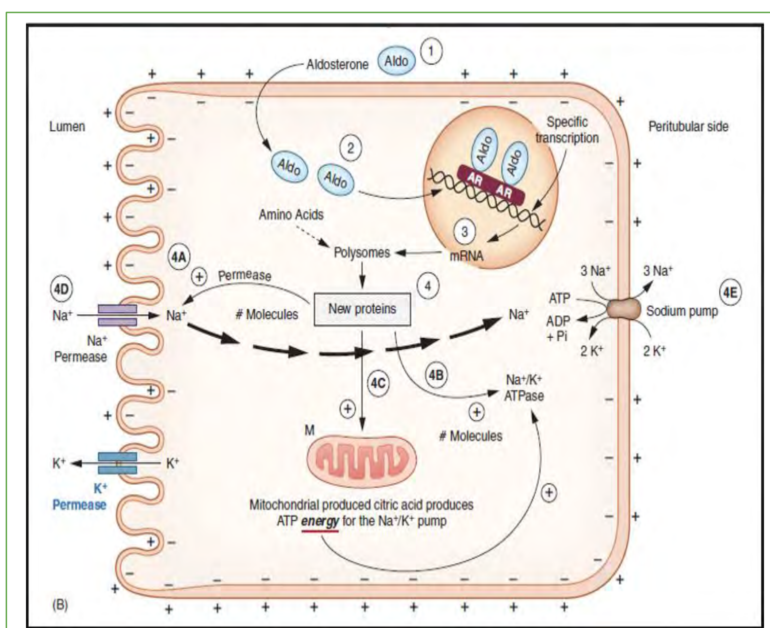
L'aldostérone ne fait pas de réabsorption de Na à cause d'une hyponatrémie seule, mais à cause d'une hypovolémie.
Par contre pour le potassium, s'il y a hyperkaliémie l'aldostérone sera sécrétée (empêcher risque d'arrêt cardiaque).

- Effets biologiques de l'aldostérone :

L'aldostérone a pour principale cible les cellules du tube collecteur cortical des néphrons :

- ❖ Augmente la réabsorption du sodium :
  - o Transcription d'une sérine/thréonine kinase (Sgk1) qui stimule la localisation membranaire du canal Na apical ➔ Transcription d'un canal sodium apical.
  - o Active la transcription de la NA K ATPase baso-latérale.
- ❖ Augmente la sécrétion urinaire du potassium :
  - o Active la transcription du canal potassium apical.





- Mécanisme d'action (récepteur de l'aldostérone) :

Les récepteurs des minéralocorticoïdes appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires (récepteur homodimère) et se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses Minéralocorticoïdes Responsive Eléments.

2. Les glucocorticoïdes :

- Rôle du cortisol :

Le cortisol est l'une des hormones importantes qui régulent le métabolisme cellulaire, à la fois des glucides, des lipides et des protéines.
Il a également une action sur la croissance, sur le développement et sur la synthèse d'autres hormones.
Il est anti-inflammatoire et immunosuppresseur

- La synthèse du cortisol :

La synthèse du cortisol est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.
L'hypothalamus sécrète la CRH qui stimule l'hypophyse qui sécrète l'ACTH qui stimule la corticosurrénale pour sécréter le cortisol. Le cortisol exerce un rétro-control négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse principalement **en réprimant l'expression du gène de la CRH**.
La sécrétion du cortisol suit un rythme nycthéméral : maximum 6h et 9h juste avant le réveil.

> *L'ACTH dérive du proopimélanocortine.*

- Effets biologiques du cortisol :

Les actions du cortisol sur l'organisme sont multiples et variées. Le cortisol a des effets :

- Métaboliques :
  - La protéolyse musculaire.
  - La lipolyse adipocytaire.
  - La néoglucogenèse et la glycogénogenèse.

1) Effets sur les glucides :

- Sanguin : tendance à l'hyperglycémie.
- Au niveau des tissus périphériques :
  - Baisse de l'incorporation intra cellulaire du glucose sauf au niveau du cerveau.
  - Diminution de la transformation du glucose en glucose 6 phosphate.
  - Action permissive sur la glycogénolyse adrénalinique musculaire.
- Au niveau du foie :
  - Accroit la néoglucogenèse.
  - Action permissive sur la glycogénolyse par le glucagon.
  - Accroit la glycogénogénèse.

2) Effets sur les protéines :

Le cortisol a, sur le métabolisme des protéines de structure, un effet catabolique et anti-anabolique.
Mais sur certaines nucléoprotéines et protéines enzymatiques, le cortisol a un effet anabolique à l'origine de ses autres effets.

3) Effets sur les lipides :

Augmentation de la libération d'acides gras par le tissu adipeux.

- Hydro éléctrolytique :

La composante minéralocorticoïde, il entraine une rétention sodée.
A faible dose le cortisol accroit la filtration glomérulaire.
A forte dose, il possède un effet aldostérone like.

- Effets osseux : il stimule la résorption osseuse, entrainant une hypercalcémie.

Les actions du cortisol sur l'organisme sont multiples et variées. Le cortisol a des effets anti-inflammatoires, antiallergiques, et immunosuppresseurs.

- Mécanisme d'action (récepteur du cortisol) :

Les récepteurs des Glucocorticoïdes appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires (récepteur Homodimère) et se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses Glucocorticoid Responsive Elements.

3. Les androgènes :

Les androgènes surrénaliens sont des précurseurs pour avoir la testostérone ensuite l'œstradiol. Ils n'ont pas de récepteurs propres.

- Rôle des androgènes :

Différenciation sexuelle et reproduction chez l'homme.
La croissance et la maturation chez les deux sexes.

- Synthèse de la testostérone :

Le testicule a 2 fonctions complémentaires :

- Endocrine : production de la testostérone (cellule de Leydig).
- Exocrine : spermatogénèse (cellule de Sertoli et cellule germinale).

Ces 02 fonctions sont sous la dépendance de la LH et de la FSH.

- LH est une hormone hypophysaire qui cible les cellules de Leydig.

Elle augmente l'activité de la P450scc desmolase (cholestérol desmolase).
En se fixant sur des récepteurs membranaires (R à protéine G) la LH active l'adényl-cyclase d'où formation d'AMPc qui a pour rôle de faciliter la synthèse de plusieurs ARNm (synthèse de la cholestérol desmolase) et accroître la glycogénolyse.

- ✓ Facilite la synthèse de plusieurs ARNm :

ARNm de l'hydroxylase et de la 20/22 desmolase.
L'expression des ARNm de certaines protéines qui favorisent l'adressage du cholestérol et du NADP (Il n'y a pas de NADP à l'intérieur de la mitochondrie c'est pourquoi il faut le ramener par des translocases).

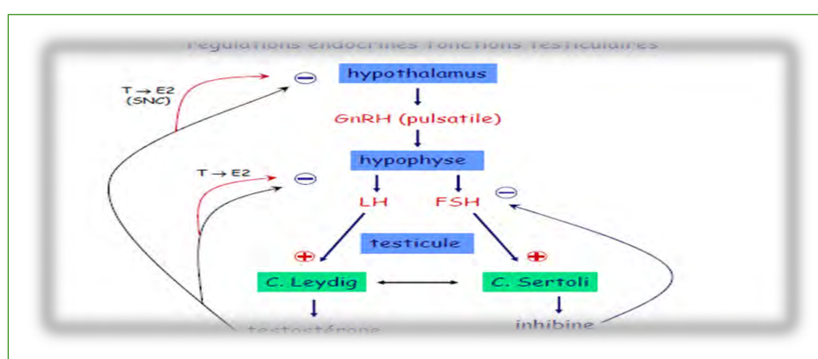
- ✓ Accroit la glycogénolyse :

Activation du catabolisme glucidique et formation de glucose transformé soit en NADPH (pentose P cytoplasmique) soit en NADH (Krebs mitochondrial) qui va garantir la régénération du NADP en NADPH.

> *Au niveau mitochondrial il existe une enzyme qui transforme le NAD en NADP.*

- FSH est une hormone hypophysaire qui cible les cellules de Sertoli.

Elle augmente la sécrétion de SHBP homologue (ABP), transport de la testostérone qui a ses récepteurs au niveau des cellules de Sertoli.



- Actions physiologiques de la testostérone :

La testostérone est transformée de façon irréversible dans de nombreux tissus cibles en DHT grâce à une α 5 réductase.
La testostérone est une pro hormone alors que la DHT est l'hormone active. Néanmoins dans les tissus dépourvus de réductase, la testostérone agit directement comme hormone.

> *Le cerveau possède sa propre α 5 réductase.*

➢ Chez l'homme :

- Au cours de la vie fœtale :

Caractères internes : la testostérone favorise le développement des canaux de WOLFF.

> *La régression des canaux de Muller dépend d'une autre hormone (AMH).*

Caractères externes : la DHT favorise l'allongement du pénis (clitoris chez la femme), la fermeture du sinus urogénital (vulve), formation du scrotum (la bourse qui enveloppe le testicule), et descente des testicules.

> *Cryptorchidie : défaut de migration des testicules de l'abdomen vers le scrotum.*
> *Ectopie testiculaire : la présence de testicule en dehors de son trajet.*
> *La testostérone assure aussi la maturité de la prostate.*

- Pendant les 03 premiers jours de la vie :

La destruction du centre hypothalamique antérieur responsable de l'activité LH cyclique chez la femme.

- A la puberté :

Développement des caractères sexuels secondaires et développement des organes génitaux externes.
Changement de la voix, elle devient roque et augmentation de la pilosité.
La poussée de croissance pubertaire par leur action sur le cartilage de conjugaison.

- La vie adulte :

Agit sur la spermatogénèse, en agissant sur la composition chimique du plasma séminal qui s'enrichit en fructose (pour ne pas se cristalliser) et citrate (pour alimenter le cycle de krebs).

➢ Dans les deux sexes :

- Développement de la libido au niveau cérébral.
- Développement du triangle pubien inférieur et de la pilosité axillaire.
- Action métabolique :
  - Action anabolique protéique (muscle et os).
  - Effet sur l'érythropoïèse.
  - Favorise la fibrinolyse physiologique (surtout chez la femme).

- Mécanisme d'action des androgènes :

Les récepteurs des androgènes appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires (récepteur homodimère) et se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses Androgen Responsive Elements.

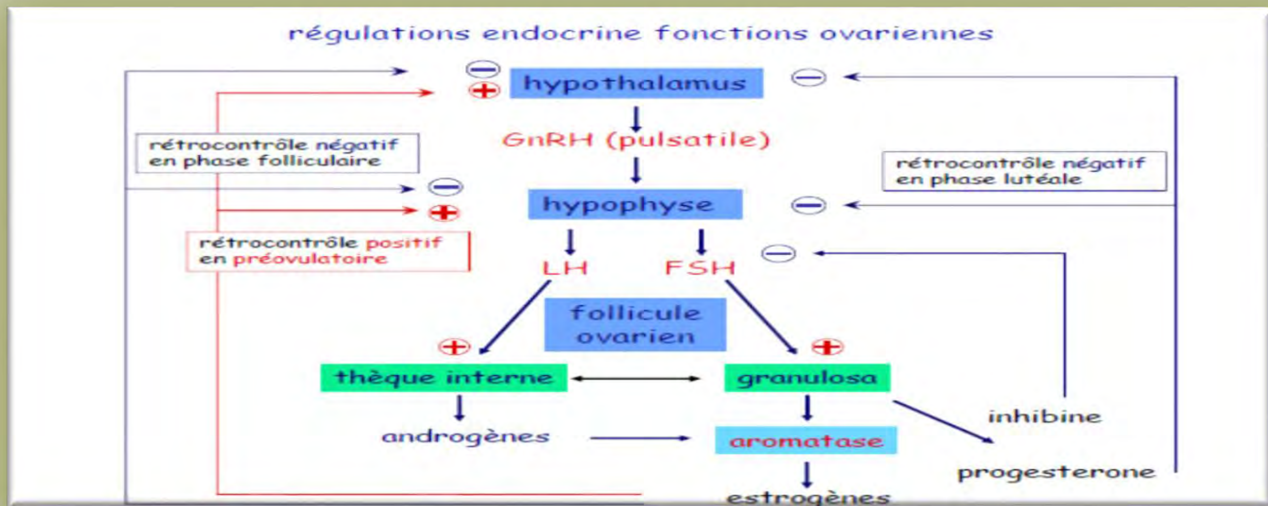
4. Les œstrogènes et la progestérone :

- Rôle des œstrogènes et progestérone :

Différenciation sexuelle et reproduction (chez la femme).
La croissance et la maturation (Chez les 02 sexes).

- Synthèse des œstrogènes et progestérone :

La synthèse des oestrogènes et progestérone est sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire.



- Actions de la LH :

- Transport du cholestérol vers la mitochondrie (effet rapide)
- L'expression des récepteurs-LDL (membrane Cellules de la thèque interne) et internalisation.
- Stimule l'expression et l'activité des enzymes de la stéroïdogenèse (CYP450 scc, CYP450 C17α) (effets lents)

- Actions de la FSH :

- Stimule l'expression et l'activité de la CYP450 aromatase au niveau de la granulosa.

1. La synthèse d'E2 se distribue entre thèque interne et granulosa.
2. La LH active la P450 scc tandis que la FSH active l'aromatase.
3. La concentration des récepteurs de la LH (LHR) et de la FSH (FSHR) varie au cours du cycle.
   + Phase folliculaire : LHR thèque interne et FSHR granulosa
   +Phase lutéinique : LHR est prépondérant dans la granulosa
4. L'œstradiol exerce un feed back négatif à faible et moyenne dose sur GnRh et la FSH et un feed back positif à fort taux.

❖ Phase folliculaire :

o Première moitié de cette phase ;

- E2 bas donc Feed Back Négatif, hypersécrétion de GnRH, FSH, LH (par la thèque interne et granulosa).
- Augmentation de la synthèse de l'œstradiol et augmentation du FSHR granulosa.

o Seconde moitié de cette phase ;

- Augmentation de la synthèse de l'œstradiol et augmentation du FSHR granulosa (plus sensible).
- Le pic d'œstrogène, Feed Back Positif sur GnRH et FSH et LH ➔ pic de LH ➔ Ovulation.

❖ Phase lutéale : (Lutéinisation)

- Transformation du follicule rompu en corps jaune.
- Diminution de LHR dans la thèque interne et augmentation dans le corps jaune.
- Diminution des FSHR dans le corps jaune.
- Synthèse de la progestérone.
- Le pic de progestérone ; par Feed Back Négatif, diminution de la GnRh et de la LH.
- Effondrement des œstrogènes et progestérone ➔ Apoptose des cellules de l'endomètre ➔Elimination par menstruation.

- Actions physiologiques des œstrogènes :

- Effets sur la différenciation sexuelle pendant l'embryogenèse (La différenciation des gonades primitives en ovaires).

- Effets gamétotropes :
Rôle dans la maturation du follicule et l'ovulation.
Effets proliférateur sur l'endomètre (phase folliculaire du cycle).

- Effets féminisants :
Développement et maintien des caractères sexuels féminins primaires et secondaires.
Stimulation de la croissance de l'utérus, du vagin et des glandes accessoires.
Croissance des glandes mammaires à la puberté (canaux galactophores).
Modifications bassin, peau et phanères.

- Effets métaboliques
Augmentation de la croissance staturale suivie de la fusion des cartilages de conjugaison
Inhibition des effets de la PTH => diminution de la résorption osseuse.
Augmentation de la masse de tissu adipeux.
Foie : synthèse de protéines exportées = CBG, TBG, Angiotensinogène, rénine, facteurs de coagulation, lipoprotéines.
Augmentation des VLDL et triglycérides circulants.
Augmentation du rapport HDL/LDL cholestérol (effet antiathérogène).

- Actions physiologiques de la progestérone :

Augmentation de la température basale de 0.5 °C.
Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire = rétrocontrôle négatif.
Modification de la glaire cervicale (visqueuse imperméable aux spermatozoïdes).
Préparation de l'endomètre à l'implantation embryonnaire (phase sécrétoire).
Maintien de l'endomètre après l'implantation (prévient les menstruations).
Diminution de la contractilité utérine pendant la grossesse.
Stimulation de la prolifération des acini des glandes mammaires.
Diminution du HDL cholestérol et des VLDL.

- Mécanisme d'action :

Les récepteurs des Œstrogènes et progestérone appartiennent à la famille des récepteurs nucléaire (récepteur Homodimère) et se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses Estrogene/Progesteron Responsive Elements.

G. Explorations biochimiques de la stéroïdogenèse :

1. La corticosurrénale :

❖ Synthèse des glucocorticoïdes :

o Cortisol sanguin :

Le dosage est réalisé par immunoanalyse, et les résultats sont exprimés en nmol/l ou en ng/ml.
Précaution : pas de corticothérapie en cours, ni dans les 2 mois précédents.
Valeurs usuelles : variation nycthémérale :
– à 8 h à jeun : 250 à 650 nmol/l.
– entre 16 h et 20 h le soir : valeur au moins diminuée de 50 % chez le même patient par rapport au matin à jeun : 54 à 250 nmol/l.

- Cortisol urinaire :

Valeurs usuelles :
– femme : 27 à 135 nmol/24 heures. – homme : 54 à 135 nmol/24 heures
Le CLU est un indicateur très sensible d'un syndrome de Cushing, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 98 %.
Il est légèrement augmenté chez moins de 5 % des sujets obèses.

> *Le dosage du cortisol sanguin de suffit pas, c'est pourquoi on a recours au cortisol urinaire et salivaire.*

- **Tests dynamiques :** Tests de freinage et tests de stimulation du cortisol. **(Pas dans le polycop)**

1) Tests de freinage :

La dexaméthasone (Dectancyl®), puissant glucocorticoïde de synthèse, assure un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus, sans interférer avec le dosage du cortisol : il provoque une forte diminution de l'ACTH et une forte diminution du cortisol.
Préparation du patient : sujet à jeun depuis 12 heures.
Trois types de tests de freination suivant la quantité de Dectancyl administrée : minute, standard, fort.

- **Test de freinage minute** (n'est plus utilisé : trop de fails).

Dectancyl® 1 mg per os à minuit, et dosage du cortisol sanguin à 8 h.
Normal si < 30 ng/ml.
Utilisé en ville en dépistage, mais absence de freination si : obésité, stress, alcoolisme, dépression, prise d'oestroprogestatifs, etc.

- **Test de freinage standard** (ou test de Liddle faible)

Dectancyl® 0,5 mg per os toutes les 6 heures pendant 48 heures, et doser le cortisol sanguin ou le CLU à Jo, et entre J2 et J3.
Normal si : cortisolémie < 30ng/ml.
CLU < 10 µg/24 heures.
Utilisé à l'hôpital, peu de faux positifs.

- **Test de freinage fort** (ou test de Liddle fort)

Dectancyl® 2 mg per os toutes les 6 heures pendant 48 heures (soit une dose totale de 16 mg), et doser le cortisol sanguin et le cortisol urinaire à Jo et J2.
Une diminution de la cortisolémie < 5 nmol/l (soit indétectable) et du cortisol urinaire < 10 µg/24 heures est en faveur d'une origine hypophysaire de la sécrétion d'ACTH (et en défaveur d'une sécrétion ectopique : en général pas de freinage).

2) Tests de Stimulation :

Utilisation du Synacthène®, analogue synthétique de l'ACTH : provoque une forte augmentation du cortisol.

- **Test au Synacthène® immédiat**

Préparation du patient : sujet à jeun depuis 12 heures, au repos pendant l'épreuve.
Prélèvement à To : dosage du cortisol sanguin.
Protocole : 0,250 mg de Synacthène® IM ou IV, et doser le cortisol sanguin à T 30 mn et T 60 mn.
Seuil pour définir une absence d'insuffisance surrénalienne : cortisolémie > 550-600 nmol/L à T 30 mn et/ou T 60 mn.

- **Test au Synacthène retard®**

Préparation du patient : identique au précédent.
Prélèvement à To : dosage du cortisol sanguin.
Injection de 1 mg de Synacthène retard® IM, et dosage du cortisol sanguin à T 1 h et jusqu'à T 24 h (plusieurs variantes : soit de 1 h à 5 h toutes les heures, soit de 1 h à 24 h à raison de 4 à 5 prélèvements) :
Le cortisol doit être multiplié par 2 dès la première heure, continuer à augmenter ensuite.

- **Tests pour vérifier l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypohysaire**

Test à la CRH ou AVP
Patient à jeun et au repos.
Prélèvement sanguin à T-15 et To : dosage ACTH et cortisol.
Puis, injection IV de 1 µg/kg de CRH à 8 h, ou de 100 µg de CRH à 20 h.
Dosage de l'ACTH et du cortisol à T 15 mn, T 30 mn, T 60 mn, T 90 mn, et T 120 mn.
Réponse normale : augmentation de l'ACTH de plus de 50 % et du cortisol de plus de 20 %.
Il n'y a pas d'augmentation en présence d'une sécrétion ectopique d'ACTH. Il n'y a pas d'augmentation de l'ACTH non plus en cas de lésion d'un ou plusieurs territoires fonctionnels de l'hypophyse

❖ Synthèse des minéralocorticoïdes :

- Urinaires : (n'est plus utilisé)

Aldostérone : 20-40 nmol/24 h.
Tétrahydroaldostérone : 80-120 nmol/24h.

- Plasmatiques :
  - o Aldostérone

— Mesure le matin à jeun (cycle circadien).
— Décubitus dorsal strict depuis au moins une heure.
— Debout : multiplication par trois des valeurs couché.

  - o Rénine plasmatique (RP)

La mesure simultanée de la RP est indispensable. En effet, la rénine est secrétée en fonction de la pression du sang de l'artère afférente du glomérule et de sa teneur en sodium.

2. La corticosurrénale et gonades :

❖ Synthèse des androgènes surrénaliens : **(Pas dans le cours)**

  - o Urinaires : (n'est plus utilisé sauf dans certains cas rares)

La mesure des 17 Cétostéroïdes urinaires (17 CS) permet, avant la puberté et chez la femme, d'apprécier l'élimination des métabolites des différents androgènes surrénaux.
Chez l'homme pubère, l'élimination des androgènes testiculaires s'y surajoute sans qu'on puisse faire la distinction.

  - o Plasmatiques :

Dosages directs de :
— Déhydroépiandrostérone (DHEA) et sulfate de DHEA.
— Δ4-Androstenedione.
— 17 OH progestérone (précurseur).

❖ Testostérone :

La testostérone ne constitue pas un marqueur surrénalien.

Origine de la testostérone circulante :

Chez l'homme		
Sécrétion testiculaire	Sécrétion surrénalienne	Conversion périphérique
95 %	-	5% (Δ4 A = précurseur)
Chez la femme en période de vie génitale		
Sécrétion ovarienne	Sécrétion surrénalienne	Conversion périphérique
25 %	20 %	50-60 % (Δ4 A = précurseur)

Etat dans le plasma : (A ne pas retenir)

Fraction non liée	Fraction liée (%)		
	SBP	CBG	Albumine
Chez l'homme adulte			
2,23	44,3	3,56	49,90
Chez la femme au cours de la vie génitale			
1,36	66,00	2,26	30,40
Chez la femme au cours du troisième trimestre de grossesse			
0,23	50,70	<0,20	46,30

3. Les gonades :

❖ Synthèse des œstrogènes et progestérones :

o Plasmatique :

Le dosage de l'œstradiol et progestérone : évaluation de la fonction gonadotrope.

Chez la femme (Cycle Menstruel) : on dose certaines hormones pendant la phase folliculaire (E2, FSH, LH) et d'autres au cours de la phase lutéale (Progestérone).

H. Pathologies :

1. Insuffisances surrénaliennes :

Il s'agit d'affections relativement rares, dues au déficit total ou partiel des sécrétions corticosurrénaliennes.

Selon le degré du déficit et la rapidité d'installation du trouble, on distingue :

Les insuffisances surrénales lentes, responsables de manifestations chroniques, et les insuffisances surrénales aiguës qui peuvent être mortelles en l'absence de diagnostic et de traitement précoces.

Selon le niveau du trouble, surrénalien ou hypophysaire, on distingue :

— L'IS d'origine surrénale : insuffisance surrénale (la surénale ne répond pas).
— L'IS d'origine hypothalamo-hypophysaire : insuffisance corticotrope.

❖ **Insuffisance surrénale lente (maladie d'Addison)**

Les troubles cliniques et biologiques sont la conséquence du défaut des sécrétions corticosurrénaliennes : L'insuffisance en aldostérone, en cortisol, en androgènes et l'élévation en ACTH.

o Étiologies :
- Tuberculose bilatérale des surrénales.
- Insuffisance surrénale auto-immune.
- Métastases surrénaliennes bilatérales (poumons surtout).
- Blocs enzymatiques.
- Infiltration des surrénales par amylose (des protéines insolubles qui infiltrent le tissu).

- Signes cliniques :
- Mélanodermie (excès d'ACTH).
- Asthénie et de la tendance hypoglycémique (pas de cortisol).
- Hypotension artérielle (Pas d'aldostérone).
- Amaigrissement.
- Une perte sodée urinaire avec tendance à la déshydratation extracellulaire et à l'hyperhydratation intracellulaire par transfert de l'eau vers le secteur intracellulaire, une hyperkaliémie.

- Exploration hormonale :

1) Dosages statiques

— Effondrement du cortisol plasmatique dosé à 8 heures.
— Effondrement de l'aldostéronémie alors que la rénine est élevée.
— Augmentation de l'ACTH plasmatique. Cette augmentation de l'ACTH alors que le cortisol est bas signe l'origine surrénale de l'insuffisance surrénale.

2) Tests dynamiques

— Test au Synacthène* immédiat : absence d'élévation du cortisol sous stimulation par 0,25 mg de synacthène IV ou IM (dosages à T0, T1/2h, T1h).
— Test au Synacthène retard* : pas d'élévation des composés urinaires (peu utilisé).

❖ **Insuffisance surrénale aigue :**

Parfois révélatrice, c'est un accident grave et une urgence thérapeutique (hypoglycémie et hypotension sévères).
Accident évolutif d'une insuffisance surrénale chronique.
Hémorragie des surrénales.
Bloc enzymatique complet.
Au cours d'infections graves, par nécrose sans hémorragie.

❖ **Insuffisance corticotrope :**

D'origine hypophysaire ou hypothalamique, elle est due à la carence en ACTH et ne comporte pas de déficit minéralocorticoïde, l'aldostérone restant stimulée par la rénine.
Il n'y a donc pas de risque d'insuffisance surrénale aigue.

Toutes les causes d'insuffisance ante hypophysaire.
- Des insuffisances corticotropes isolées.
- L'insuffisance corticotrope due à une corticothérapie au long cours

Il existe conjointement une diminution du cortisol à 8 h et un ACTH plasmatique normal ou diminué.
Les surrénales ne répondent généralement pas au test au Synacthène ordinaire, car elles ont été longtemps mises au repos.

2. Hypercorticisme :

Il s'agit d'une hypersécrétion chronique, qui est dépendante ou non de l'ACTH.

❖ **Hypersécrétion ACTH-dépendante**

Production excessive de glucocorticoïdes due à une stimulation exagérée par l'ACTH :
- ✓ Maladie de Cushing : adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH (70 % des cas).
- ✓ Sécrétion paranéoplasique de substances « ACTH like » par des tumeurs neuroendocrines ectopiques (bronches, intestin grêle, ...).

❖ Hypersécrétion ACTH-indépendante

Sécrétion autonome de cortisol par les surrénales entraînant le freinage de l'ACTH : tumeur bénigne (adénome surrénalien, 12 % des cas) ou maligne (corticosurrénalome malin, 8 % des cas).
Les traitements au long cours par corticoïdes de synthèse peuvent entraîner un véritable syndrome de Cushing, lié aux fortes doses de corticoïdes et à la durée d'exposition.

> *Pendant le traitement, le malade présente un syndrome de cushing. A l'arrêt, on aura une insuffisance surrénalienne.*

❖ Signes Biologiques

- ✓ Polyglobulie (le cortisol stimule l'érythropoïèse), polynucléose neutrophile (par démargination des leucocytes).
- ✓ Hyperglycémie (le cortisol stimule la néoglucogenèse et induit une insulinorésistance post récepteur), ou seulement intolérance au glucose.
- ✓ Hyperlipidémie par augmentation de la synthèse hépatique des VLDL, LDL, HDL, triglycérides.
- ✓ Hypokaliémie, généralement modérée : l'action minéralocorticoïde du cortisol se manifeste surtout quand sa production est énorme, c'est à dire dans les cancers surrénaux et les syndromes paranéoplasiques.
- ✓ Insuffisances gonadotrope et thyréotrope par freinage hypothalamique.

❖ Diagnostic positif du syndrome de Cushing

Il repose sur la biologie. Etant donné la gravité de la maladie, la lourdeur des examens à visée étiologique, il doit être certain avant de passer à l'étape suivante.
Le cortisol plasmatique dosé à 8h est sans valeur : il peut être normal au cours des syndromes de Cushing ou au contraire élevé chez un sujet normal du simple fait du stress du prélèvement.

D'autres examens sont nécessaires :
- Cycle du cortisol (prélèvements toutes les 4 heures), montrant une perte de la variation circadienne normale, avec un cortisol vespéral et nocturne de chiffre égal, voire supérieur à celui de 8h.
- Cortisol libre urinaire des 24h (CLU) : élevé (traduit la production quotidienne).

(Les tests de freinage ne sont pas inclus à l'examen)
- Absence de freinage du cortisol plasmatique au freinage « minute » (1mg de dexaméthasone à minuit : test de débrouillage).
- Absence de freinage du cortisol plasmatique au freinage « faible » (2mg de dexaméthasone par jour pendant deux jours). Ce test est indispensable pour être certain du diagnostic.

❖ Diagnostic Différentiel

Obésité.
Dépressions endogènes.
Alcoolisme chronique.
Prise de corticoïdes de synthèse.

3. Hyperaldostéronisme :

❖ Hyperaldostéronisme primaire

Les hyperaldostéronismes primaires sont responsables d'au moins 1 à 2 % des hypertensions artérielles, en fait probablement plus, et doivent être évoqués devant toute hypertension artérielle.
Accompagnée d'une hypokaliémie voire d'une kaliémie dans les valeurs basses de la normale surtout en cas d'HTA difficilement contrôlable : la valeur seuil de 4 (ou 3,9) mmol/L a été proposée.

- Etiologies :

✓ Adénome surrénal de Conn : Adénome unilatéral secrétant de l'aldostérone, exceptionnellement carcinome.

✓ Hyperaldostéronisme idiopathique (ou par hyperplasie bilatérale).

❖ **Syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes**

Le tableau ressemble à celui d'un hyperaldostéronisme, avec HTA et hypokaliémie, mais la rénine et l'aldostérone sont basses (ou taux normal).

Ce syndrome est dû à un défaut d'action de la 11β HSD, permettant au niveau du rein, la transformation du cortisol en cortisone : le cortisol accumulé stimule de manière anormale le récepteur de l'aldostérone.

- Pathologies causant ce syndrome :

Anomalie congénitale de l'enzyme.
Intoxication à la glycérrhizine (réglisse).
Syndrome de Cushing.

❖ **Hyperaldostéronisme secondaire**

De loin la cause la plus fréquente d'hyperaldostéronisme. Dans ce cas, l'aldostérone et la rénine sont élevées.
Les causes en sont nombreuses, la plus fréquente est :

✓ Hyperproduction primitive de rénine : HTA +++.

❖ **Récapitulatif :**

— Rénine basse + aldostérone élevée : hyperaldostéronisme primaire.
— Rénine élevée + aldostérone élevée : hyperaldostéronisme secondaire.
— Rénine élevée + aldostérone basse : hypoaldostéronisme primaire (insuffisance surrénale).
— Rénine basse + aldostérone basse : hypoaldostéronisme secondaire (rare).

4. Les Hyperplasies congénitales de la surrénale :

❖ **Déficit en 21-hydroxylase :**

C'est le déficit le plus courant, il représente 85 à 90% des déficits enzymatiques de la corticosurrénale.
- Le Tableau biologique est caractéristique. Il associe aux troubles hydro-électrolytiques :
  - Baisse de la cortisolémie
  - Augmentation de l'ACTH
  - Baisse de l'aldostérone
  - Augmentation de la rénine
  - Enfin et surtout, augmentation de la 17-hydroxyprogestérone.

- L'enquête génétique est essentielle pour pouvoir :
Prévenir la virilisation d'un fœtus féminin par un traitement systématique instauré dès le début de la grossesse (dexaméthasone).
Réaliser un diagnostic anténatal et préparer le traitement intensif du nouveau-né atteint dès la naissance.

❖ **Déficit en 11-Hydroxylase :**

Il représente 10 à 15% des hyperplasies congénitales des surrénales. C'est le gène CYP 11B1, régulé par l'ACTH et situé sur le chromosome 8, qui est en cause.
- Ce déficit se traduit cliniquement par un hypocorticisme mais **sans perte de sel** et avec hypertension artérielle en raison d'une accumulation de 11-désoxycorticostérone (D.O.C), synthétisée dans la fasciculée.

- Le tableau biologique comporte :
Abaissement du cortisol avec élévation du 11-désoxycortisol, ou composé « S ».

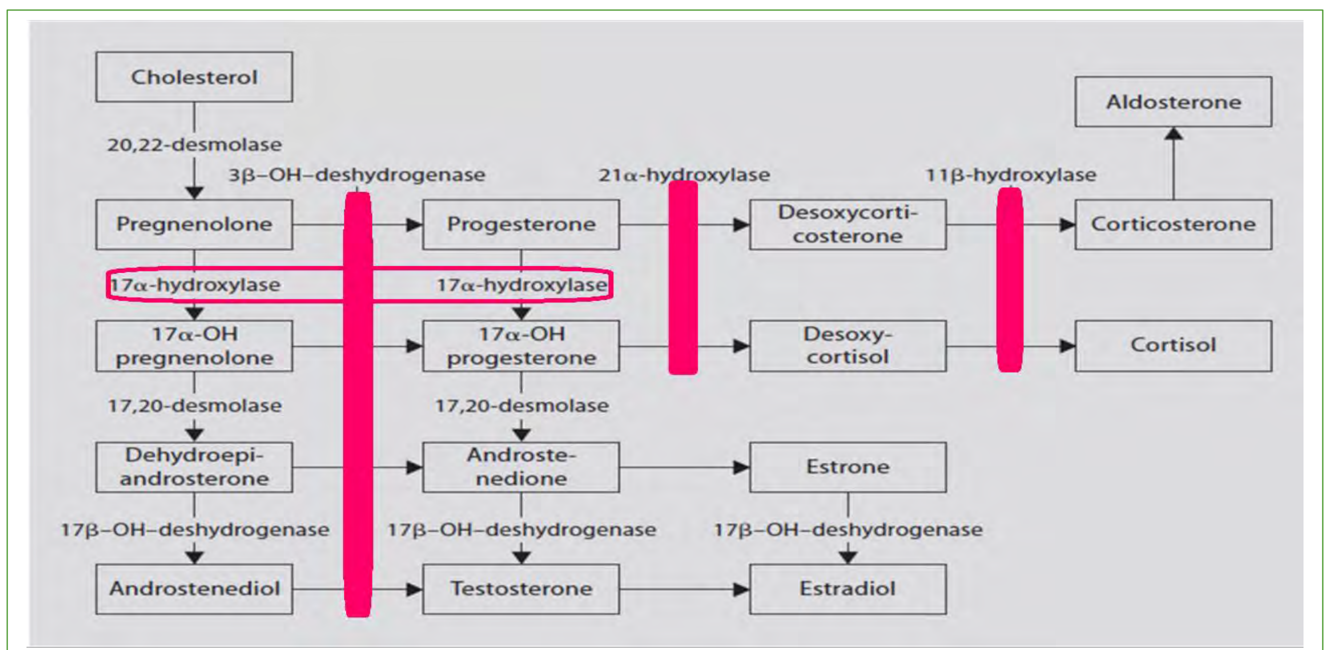
❖ **Le déficit en 3-β HS déshydrogénase :**

- Il touche à la fois la stéroïdogenèse gonadique et surrénale, avec défaut de virilisation du fœtus masculin, virilisation du fœtus féminin par transformation de la DHEA en testostérone au niveau du foie, syndrome de perte de sel variable.
- Le bilan biologique objective la baisse du cortisol et de l'aldostérone, l'augmentation de l'ACTH, l'augmentation de la DHEA, enfin la diminution de la testostérone.

❖ **Le déficit en 17-hydroxylase :**

- Un pseudohermaphrodisme chez le garçon et un impubérisme chez la fille, du fait de l'absence de synthèse de testostérone et donc d'estradiol.

L'insuffisance surrénale s'accompagne d'une hypertension artérielle en raison d'une synthèse anormale de D.O.C au niveau de la fasciculée. La production d'aldostérone n'est pas touchée.



I. Unité Fœto placentaire

1. Sécrétions placentaire :

Elles servent :
- Au maintien de la grossesse par adaptation de l'organisme de la mère au statut de grossesse.
- A la croissance fœtale par le développement de l'unité fœto-placentaire.

❖ **Les hormones stéroïdes :**

Il existe une forte interdépendance pour leur synthèse et leur utilisation entre le placenta et le fœtus.

❖ **Progestérone :**

Rôle important dans le maintien au repos du myomètre (action myorelaxante sur les fibres musculaires lisses) durant la grossesse pour éviter un avortement spontané ou un travail (contractions du myomètre pour l'accouchement) prématuré.
Elle est produite essentiellement par le corps jaune gravidique jusqu'à la 9-10ème semaine.

Puis à partir de la 11ème semaine, le placenta en produit assez pour permettre le maintien de la grossesse.
La progestérone est synthétisée à partir de :

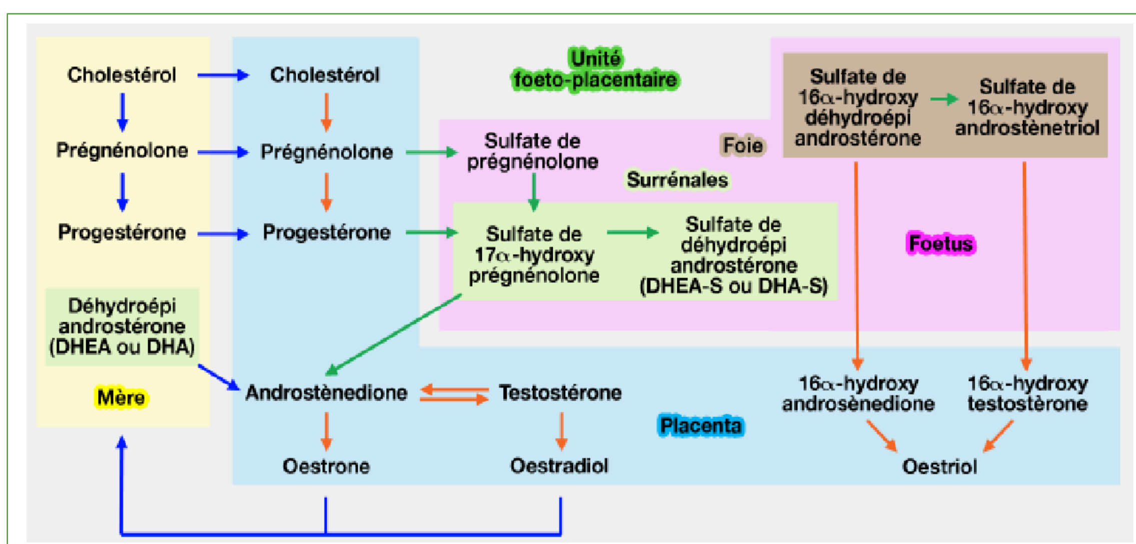
- Soit de la prégnénolone maternelle issue du cholestérol circulant maternel.
- Soit de la prégnénolone fœtale.

Les ¾ de cette progestérone placentaire passent chez la mère qui l'élimine. Le reste passe chez le fœtus qui s'en sert pour :

✓ Fabriquer les précurseurs des corticostéroïdes.
✓ Fabriquer les précurseurs des androgènes.

❖ **Œstrogènes :**

Rôle important dans l'implantation embryonnaire par l'augmentation de taille de l'utérus et dans le développement de la glande mammaire. On distingue œstrone œstradiol et œstriol.
Ils sont d'origine lutéale jusqu'à la 6-8ème semaine.
A partir de la 12ème semaine, il y a une forte augmentation jusqu'à la fin de la grossesse, des œstrogènes qui traduit la participation de l'unité fœto-placentaire à leur synthèse.
Très forte augmentation de l'œstriol : synthétisée à partir de précurseurs ayant subi une étape métabolique hépatique fœtale, et qui proviennent exclusivement des corticosurrénales fœtales.
Œstrone et œstradiol : sont eux synthétisés à partir de précurseurs provenant des corticosurrénales maternelles et fœtales et ce, en quantités équivalentes.



J. Les Neurostéroïdes

Les Neurostéroïdes aussi appelé stéroïdes neuroactifs, sont des hormones stéroïdes synthétisés de de novo au niveau du cerveau (cellules gliales+++, neurones) ou bien des hormones stéroïdes issues de de la circulation sanguine qui subissent des conversions au niveau du cerveau.

Ces Neurostéroïdes modifient le fonctionnement neuronal soit grâce à des canaux ionique ligand dépendant ou autres récepteurs exprimés à la surface cellulaire soit par une modification de l'expression génique grâce à des récepteurs nucléaires.

Les principales enzymes intervenant dans la synthèse des Neurostéroïdes sont :
1) sulfotransferase et sulfatase.
2) 3-α HSD (hydroxy stéroïde déshydrogénase).
3) 5-α réductase et 5-β réductase.

❖ Les Neurostéroïdes inhibiteurs de la transmission neuronale :

Les dérivés réduits 3α, 5α et 3α, 5β- de la progestérone	3α, 5α-tetrahydroprogestérone (allopregnanolone)
	3α, 5β-tetrahydroprogestérone (pregnanolone)
Les dérivés réduits 3α, 5α- et 3α, 5β- de la desoxycorticostérone	3α, 5α-tetrahydrodesoxycorticostérone (allotetraDOC)
	3α, 5β-tetrahydrodesoxycorticostérone (tetraDOC)
Les dérivés réduits 3α, 5α- et 3α, 5β- de la dehydroepiandrostérone (DHEA)	3α, 5α-androstérone
	3α, 5β-androstérone
Les dérivés réduits 3α, 5α- et 3α, 5β- de la testostérone	3α, 5α-androstanol
	3α, 5β-androstanol

❖ Les Neurostéroïdes activateurs de la transmission neuronale :

L'ester sulfate de la prégnenolone	Pregnenolone S
L'ester sulfate de DHEA	DHEAS
Les dérivés réduits 3α, 5α- et 3α, 5β- du cortisol	3α, 5α-reduced cortisol
	3α, 5β-reduced cortisol

